

Kardiale Transthyretin-Amyloidose

Immer mehr spezifische Therapieoptionen

Eine kardiale Transthyretin-Amyloidose kann heute und in naher Zukunft immer spezifischer und somit besser behandelt werden. Welche Optionen bereits bestehen, welche Therapeutika hierzu in Entwicklung und welche bereits in Phase-III-Stadium sind, berichtete Dr. Natallia Laptseva, Mitglied des Amyloidose-Netzwerks, Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, am Wintermeeting Herzinsuffizienz in Les Diablerets.

Die kardiale Amyloidose ist eine Speicherkrankheit, bei der falsch gefaltete Proteine in den Organen und Geweben deponiert werden. Dazu gehört die kardiale Transthyretin-Amyloidose (ATTR), bei der fehlgefaltete Transthyretinproteine als Amyloidfibrillen unter anderem im Herzen extrazellulär abgelagert werden. In der Folge verändert sich die Herzmuskelstruktur, und das Myokard versteift sich (1).

Eine ATTR-Amyloidose kann in Verbindung mit einer normalen TTR-Gen-Sequenz (Wildtyp[wt]-ATTR) oder mit einer vererbten abnormalen TTR-Gensequenz (hATTR) auftreten. Die wtATTR-Amyloidose manifestiert sich hauptsächlich als Kardiomyopathie, während sich die sehr seltene hATTR-Amyloidose aufgrund einer genetischen Variante als Kardiomyopathie und/oder Polyneuropathie äussert. Ohne Behandlung ist die durch ATTR-Amyloidose verursachte Herzinsuffizienz mit einer mittleren Überlebenszeit von etwa fünf Jahren verbunden (1).

Bei Verdacht auf ATTR

Wenn aufgrund der klinischen Symptome und der Bildgebung, insbesondere Echokardiografie und kardiale Magnetresonanztomografie (CMR), ein Verdacht auf Amyloidose entsteht, muss in einem nächsten Schritt eine Leichtketten-Amyloidose (AL) von einer ATTR-Amyloidose unterschieden werden. Eine Leichtketten-Amyloidose, die im Weiteren hämatologisch be-

handelt werden muss, kann mittels Serumimmunelektrophorese, Immunfixation und Bestimmung der freien Leichtketten ausgeschlossen werden (2).

Zur weiteren Abklärung der ATTR-Kardiomyopathie (ATTR-CM) wird die Tc99m-Knochenszintigrafie herangezogen, um die Amyloidablagerungen sichtbar zu machen. Die Menge solcher Ablagerungen im Herz wird durch den Perugini-Score 0 bis 3 charakterisiert. Bei fehlenden Hinweisen für eine Plasmazell dyskrasie bestätigt ein Perugini-Score ≥ 2 die Diagnose einer ATTR-Amyloidose und macht eine Biopsie überflüssig. Eine genetische Testung erfolgt zur Abgrenzung der hereditären von der Wildtyp-Form.

Therapieoptionen zur Symptomverbesserung

Die Verdickung des Herzmuskels führt zu einer Störung der Herzfunktion. Häufige Symptome einer ATTR-CM sind Zeichen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener (preserved) Auswurf fraktion (HFpEF) mit Dyspnoe und Thoraxschmerzen, oft einhergehend mit erhöhten Füll drücken und mikrovaskulärer Dysfunktion. Das Erreichen einer Euvolämie mittels Diuretika sei daher sehr wichtig, so Dr. Laptseva. Weitere Therapien sind laut der Referentin Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und SGLT2-Hemmer, Betablocker bei einer Auswurf fraktion von $< 40\%$, Antikoagulation und gegebenenfalls Herzschrittmacher und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren.

Gemäss retrospektiven Analysen bei Patienten mit ATTR-CM werden Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und SGLT2-Hemmer gut vertragen und zeigen möglicherweise sogar einen prognostischen Nutzen. Betablocker und ACE-Hemmer/Sartane werden dagegen meist schlecht toleriert und zeigten keinen prognostischen Benefit (3). Patienten mit kardialer Amyloidose leiden häufig unter Vorhofflimmern (4). Wegen der erheblichen Gefahr für embolische Ereignisse ist laut der Referentin eine Antikoagulation angezeigt.

Spezifische Therapien

In den letzten Jahren wurden jedoch spezifischere Therapien entwickelt, worunter einige bereits verfügbar sind. Sie greifen alle an verschiedenen Stellen der Pathophysiologie der ATTR bzw. des Transthyretinwegs ein: die Synthese des TTR-Proteins, den Zerfall und die Ablagerung als Amyloid.

KURZ UND BÜNDIG

- Die Therapie der Amyloidose besteht aus der Behandlung der Symptome und der Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung.
- Diuretika sind dabei der Eckpfeiler der Therapie.
- Tafamidis beeinflusst die ATTR-CM direkt und reduziert sowohl Mortalität als auch Hospitalisationen und verlängert die Abnahme der Lebensqualität.
- Mit dem RNA-Silencer Vutrisiran und dem TTR-Stabilisator Acoramidis werden bald weitere Behandlungsoptionen für die ATTR-CM zur Verfügung stehen.
- Andere vielversprechende Therapien sind in Entwicklung.

Eine Möglichkeit, die Krankheit zu beeinflussen, ist die Stabilisierung von TTR-Tetrameren im Blut. Diese können in Monomere zerfallen, die für eine Fehlfaltung anfällig sind, wodurch es zu Amyloidbildung und -ablagerung kommt. TTR-Stabilisatoren unterbinden die Amyloidablagerung in den Organen. Dazu gehören Tafamidis und Acoramidis. Tafamidis (Vyndaqel®) ist momentan das einzige Medikament, das in der Schweiz zur Behandlung der kardialen ATTR-Amyloidose zugelassen ist und die Prognose der Patienten signifikant verbessert. In der doppelblind randomisierten ATTR-ACT-Zulassungsstudie bewirkte Tafamidis gegenüber Placebo nach 30 Monaten eine signifikante Verminderung der Gesamtmortalität um 30% (Hazard Ratio [HR]: 0,70; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,51–0,96), Number needed to treat [NNT]: 8) wie auch der Hospitalisationsrate um 32% (Relative Risk Reduction: 0,68; 95%-KI: 0,56–0,81) (5). Zudem zeigte sich eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke wie auch der Lebensqualität (gemessen anhand des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score, KCCQ OS) (5). In einer daran anschliessenden offenen Verlängerungsstudie, in der auch die ursprüngliche Placebogruppe Tafamidis erhielt, wurde in einer Post-hoc-Analyse unter der kontinuierlichen Therapie mit Tafamidis während 72 Monaten eine Reduktion der Gesamtmortalität um 41% (HR: 0,59; 95%-KI: 0,44–0,79; $p < 0,001$) beobachtet (6).

Einen Einfluss auf die Produktion des Transthyretins in der Leber nehmen Patisiran, Vutrisiran, Inotersen und Eplonteresen, alles Small-interfering-Ribonukleinsäure(siRNA)-Substanzen, die zu einer Reduktion der TTR-Spiegel im Serum führen. Vutrisiran (Amvuttra®), Patisiran (Onpattro®) und Eplonteresen (Wainzua®) sind bei der seltenen hereditären ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 und 2) zugelassen. Es ist jedoch zu erwarten, dass eine baldige Zulassung für Vutrisiran auch für die Behandlung der kardialen ATTR-Amyloidose erfolgt, zumal es hier bereits mit der HELIOS-Studie gute Outcome-Daten gibt (7).

In Entwicklung sind zudem monoklonale Antikörper, die zum Ziel haben, bereits vorhandene TTR-Amyloide abzubauen (8). Eine multizentrische Phase-III-Studie mit einem Vertreter dieser Klasse ist im Gang (NCT06183931). Schweizer Zentren, unter anderem das Universitätsspital Zürich, wirken daran mit, wie Dr. Laptseva berichtete.

Was sagen die Guidelines?

2021 wurden die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie von TTR-Kardiomyopathien angepasst. Tafamidis ist zur Behandlung von Patienten mit einer hereditären wie auch mit einer Wildtyp-ATTR mit Symptomen der NYHA-Klasse I und II mit Evidenzklasse IB empfohlen, um die Symptome zu lindern und die kardiovaskulär bedingte Hospitalisationen und Mortalität zu senken (9).

Bei einer hereditären ATTR mit Kardiomyopathie und Polyneuropathie sind gemäss ESC Tafamidis und Patisiran empfohlen. Liegt ausschliesslich eine Polyneuropathie vor, kommen Tafamidis, Vutrisiran, Patisiran und Inotersen zum Einsatz (10). □

Valérie Herzog

Quelle: «ATTR Cardiac Amyloidosis - Novel and emerging therapies». Wintermeeting Heart Failure, 9.–11. Januar 2025, Les Diablerets

Referenzen:

1. Ruberg FL et al.: Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. JAMA. 2024;331(9):778–791. doi:10.1001/jama.2024.0442
2. Laptseva N et al.: Cardiac amyloidosis. Swiss Med Wkly. 2024;154:4186. doi:10.57187/s.4186
3. Ioannou A et al.: Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis [published correction appears in Eur Heart J. 2024 Apr 7;45(14):1251. doi: 10.1093/eurheartj/ehae140]. Eur Heart J. 2023;44(31):2893–2907. doi:10.1093/eurheartj/ehad347
4. Sanchis K et al.: Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. Amyloid. 2019;26(3):128–138. doi:10.1080/13506129.2019.1620724
5. Maurer MS et al.: Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018; 379:1007–1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689
6. Elliott PM et al.: Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2022;15(1):e008193. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193
7. Fontana M et al.: Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2025;392(1):33–44. doi:10.1056/NEJMoa2409134
8. Younis M et al.: Optimizing drug therapies in cardiac amyloidosis. Pharmacol Ther. 2025;265:108758. doi:10.1016/j.pharmthera.2024.108758
9. McDonagh TA et al.: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
10. Garcia-Pavia P et al.: Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021;42(16):1554–1568. doi:10.1093/eurheartj/ehab072